

Aus der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere Tübingen a. N.
(Präsident: Professor Dr. E. T r a u b),
vorgelegt vom Tierhygienischen Institut der Tierärztlichen Fakultät der Univ. München
(Vorstand: Professor Dr. A. M e y n)

**Untersuchungen über die Zeit des Verbleibs
von infektiösem Maul-und-Klauenseuche-Virus
in den Organen und seine Ausscheidung bei
infizierten Schweinen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität München

Von

Friedemann Meier
aus Dinkelsbühl



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. Karl Zipf
Referent: Professor Dr. Adolf Meyn

Tag der Promotion: 27. Februar 1959

Inhalt

I. Einleitung	1
II. Materialien und Methoden	4
1. Virus	4
2. Versuchstiere	4
3. Art der Infektion	4
4. Untersuchungsmaterialien	4
5. Aufbereitung der Untersuchungsmaterialien	5
6. Neutralisationsversuche	6
7. Virustitration	7
8. Bakteriologische Prüfungen und Subpassagen	7
9. pH-Messungen	7
III. Ergebnisse	8
1. Virusnachweis in Organen	8
2. Virusnachweis im Blutserum	9
3. Ausscheidung von Virus im Nasensekret, Speichel, Harn und Kot	9
4. Erscheinen neutralisierender Antikörper im Serum	11
IV. Diskussion	12
V. Zusammenfassung	14
VI. Schrifttum	15

MEINEN ELTERN
IN DANKBARER VEREHRUNG
GEWIDMET

(Aus der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen a. N.)

Untersuchungen über die Zeit des Verbleibs von infektiösem Maul-und-Klauenseuche-Virus in den Organen und seine Ausscheidung bei infizierten Schweinen

Von **Friedemann Meier**

Mit 1 Abbildung und 5 Tabellen

I. Immunisierungsversuche von Geiger und Otte (7) sowie von Traub (25) mit formolinaktivierten Maul-und-Klauenseuche-Vakzinen an Schweinen ergaben, daß sich ein Impfschutz unter ähnlichen Bedingungen wie beim Rind nicht im gewünschten Maße einstellt. Dieser Umstand ließ zunächst eine geringere Antikörperbildung als beim Rind vermuten. Falls dies zuträfe, müßte mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß Maul-und-Klauenseuche-Virus im durchseuchten Schwein längere Zeit persistieren und eventuell auch ausgeschieden werden kann als beim Rind. In veterinärpolizeilicher Hinsicht käme einem solchen Befund große Bedeutung zu.

Frühere Autoren, die sich mit pathogenetischen Studien und dem Problem der Dauerausscheidung befaßten, bedienten sich mit wenigen Ausnahmen zum Virusnachweis des von Waldmann und Pape (28) eingeführten plantaren Meerschweinchentestes, der jedoch wegen seiner relativen Unempfindlichkeit heute nicht mehr befriedigt.

Neuere Reinigungs- und Anreicherungsverfahren an Stelle der mit Virusverlusten verbundenen Filtration, die Ausschaltung unerwünschter Begleitkeime durch Antibiotika sowie der von Skinner (23) angegebene, hochempfindliche Infektiositätstest an Säuglingsmäusen eröffneten neue Wege, um Probleme der Pathogenese und Dauerausscheidung bei Schweinen zu klären.

Umfangreiche Experimente zum Nachweis von Dauerausscheidern des Maul-und-Klauenseuche-Virus sind von Olitsky, Traum und Schoening (15), Brandt (3), Waldmann, Trautwein und Pyl (30) sowie Schang (18) angestellt worden.

Die ausgedehnten Untersuchungen der erstgenannten Autoren ergaben in nur einer Versuchsreihe — es wurde Klauenmaterial von 21 Rindern und 1 Schwein 20 Tage bis 6 Monate nach der Erkrankung an Meerschweinchen geprüft — bei einem Rind 34 Tage post infectionem (p.i.) ein positives Resultat.

Brandt, dessen im Jahre 1928 erschienene Arbeit einen umfassenden Überblick der bis zu diesem Zeitpunkt erschienenen Literatur über Dauerausscheider gibt, prüfte in 9 Versuchen Klauenmaterial von 103 Ochsen (12 bis

159 Tage p. i.) und 9 Schweinen (5—123 Tage p. i.) an 6 Ochsen, 8 Schweinen und 95 Meerschweinchen auf seine Infektiosität und kam zu negativen Ergebnissen.

In seiner Arbeit wird ein von Bär (1) beschriebener Fall zitiert, in dem Schweine 19 Tage nach der Einfuhr bei einem Kalb Maul- und Klauenseuche verursacht haben sollen. Der sichere Beweis, daß sich unter jenen Schweinen tatsächlich Maul- und Klauenseuche-Rekonvaleszenten befanden, ließ sich jedoch nicht führen.

Waldmann, Trautwein und Pyl benutzten ein von Pyl entwickeltes Anreicherungsverfahren zum Nachweis geringer Mengen von Maul- und Klauenseuche-Virus. Von 500 Ochsen — 2—70 Tage p. i. beobachtet — war das Blutserum bei 13 Tieren nach dem 7. Tag p. i. für Meerschweinchen infektiös. Bei 8 dieser Ochsen konnte Virus im Harn 18—246 Tage p. i. nachgewiesen werden. In den Nieren von 48 untersuchten Tieren gelang der Virusnachweis nicht. Wie die Autoren selbst betonen, vermögen diese Versuchsergebnisse kein genaues Bild des Vorkommens von Dauerausscheidern in der Praxis zu geben, da durchweg Tiere aus Hyperimmunisierungsversuchen untersucht wurden, die in kurzer Zeit 2—4 mit Generalisation verlaufende Infektionen mit verschiedenen Maul- und Klauenseuche-Virusstämmen durchgemacht hatten. Zwischen den Infektionen waren zudem parenteral wechselnde Dosen von aktivem Virus verabreicht worden. Galloway (5) konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Lebailly infizierte in seinem Institut 62 Rinder 6 verschiedener Betriebe und schickte sie nach Ablauf der Erkrankung wieder auf diese Güter zurück, wo sie mit 450 empfänglichen Rindern Berührung hatten. In keinem Fall kam es zu Seuchenausbrüchen.

Ähnlich verliefen die seit 1926 von Schang durchgeführten Versuche mit durchseuchten Rindern und Schweinen, die in größeren Herden mit empfänglichen Tieren über Monate zusammengehalten wurden. Die Versuche wiederholten sich mehrfach im Verlauf von 20 Jahren. 1939 waren es 6 an Rindern, 9 an Schweinen, ohne daß es je zu neuen Seuchenfällen gekommen wäre.

Galloway und Nicolau (6) beschränkten sich in ihren Versuchen mit Meerschweinchen auf den Virusnachweis in den Organen und vermuteten, daß das Virus dort nicht in höherer Konzentration vorgelegen habe als im Blut.

Die Frage, ob das von Mayr und Wittmann (12) angegebene Schema des Ablaufs der Hühnerpockeninfektion (leichte Virusvermehrung an der Eintrittspforte; erste geringe Virämie; Vermehrung in den „primär affinen“ Organen; zweite starke Virämie mit folgender Generalisation und Auftreten der charakteristischen Veränderungen; letztlich Vermehrung des Virus in „sekundär affinen“ Organen) auch auf die Maul- und Klauenseuche angewandt werden kann, bejaht Korn (8), der als „primär affine“ Organe die Schleimhäute der oberen Luftwege ansieht. Als „sekundär affine“ Organe können nach den Untersuchungen von Korn und Potel (9, 10) an Meerschweinchen und Rindern die Herz- und Skelettmuskulatur betrachtet werden. Sie arbeiteten allerdings mit eigens ausgesuchten Maul- und Klauenseuche-Stämmen, die deutliche makroskopische Veränderungen in den genannten Geweben hervorriefen. Nebenbei erwähnen sie die Titration der makroskopisch veränderten Herzmuskulatur zweier an Maul- und Klauenseuche verendeter

Schweine mit Titerwerten von 10^{-6} , ohne jedoch die Titerwerte des Blutes zu nennen. Jene lagen bei Rindern, die gleichfalls in der Muskulatur Werte von 10^{-4} bis 10^{-6} zeigten, niemals höher als 10^{-2} .

Wittmann (33) titrierte verschiedene Organe dreier im akuten Stadium der Erkrankung geschlachteter Schweine, wobei der Virusgehalt der 20proz. Extrakte mehrerer Lymphknoten und des Knochenmarks etwa dieselbe Höhe erreichte wie der des Blutes. Die Titerwerte der anderen Organe dagegen lagen erheblich tiefer. Die Frage, ob der relativ hohe Virusgehalt der Lymphknoten und des Knochenmarks auf einer Vermehrung des Virus in diesen Organen beruhte, ist nicht sicher zu beantworten.

Anders scheinen die Verhältnisse in den Versuchen von Skinner, Henderson und Brooksby (24) an der infantilen Maus und Ratte, von Waldmann, Nagel und Zimmermann (32) an neugeborenen Kälbern sowie von Nagel (14) an neugeborenen Ratten, Kaninchen und Katzen gelegen zu haben. Während bei all diesen Tieren eine Virusvermehrung in den Organen, vor allem in der Herz- und Skelettmuskulatur, bei nüchternen Kälbern vorwiegend im Knochenmark, nachgewiesen werden konnte, zeigten Ferkel und Meerschweinchen in den Versuchen Nagels (14) unmittelbar nach der Geburt ein abweichendes Verhalten und boten dem Maul-und-Klauenseuche-Virus ungünstigere Bedingungen. Es kam zu einer nur geringen Virusvermehrung und weitere Passagen, die bei den anderen Tieren mühelos gelangen, ließen sich unter Verwendung von Gewebsextrakten nicht erzielen. Die hohen Organtiter bei Neugeborenen erklären sich vermutlich aus der nahezu mesenchymalen Beschaffenheit der Gewebe und der mangelnden Fähigkeit, Antikörper zu bilden.

Nach von Seigneux (21) sowie Waldmann und Nagel (31) muß mit dem Vorhandensein von Virus im Schweineblut von der 29. bis zur 50. Stunde p. i. gerechnet werden.

Versuche zur Virusausscheidung bei Schweinen sind von der Amerikanischen (15) und Englischen (4) Maul-und-Klauenseuche-Kommission sowie von Bielang (2), Trautwein, Thomashoff und Höve (27) durchgeführt worden.

Olitsky, Traum und Schoening (15) infizierten 2 Schweine künstlich durch Skarifikation der Rüsselscheibe und intravenöse Injektion und fanden in beiden Fällen das Aphthenmaterial der Klauen 3 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome in Testen an Meerschweinchen virushaltig.

Die Englische Maul- und -Klauenseuche-Kommission stellte 22 Maul-und-Klauenseuche-krankte Schweine mit 6 gesunden Schweinen am 2. und 3., 3. und 4. bzw. 4. und 5. Tag nach dem Erscheinen der Aphthen zusammen. Die am 2. und 3. Tag zugesellten Schweine erkrankten nicht, konnten jedoch auch später nicht künstlich infiziert werden. Die übrigen 4 Schweine, am 3. und 4. bzw. 4. und 5. Tag eingestellt, infizierten sich durch Kontakt.

Harn und Kot von Schweinen untersuchten Bielang sowie Trautwein, Thomashoff und Höve auf den Gehalt an infektiösem Virus am Meerschweinchen. Während letztere Autoren bei 58 Maul-und-Klauenseuche-kranken, vorwiegend 40—58 Stunden p. i. geschlachteten Schweinen im Harn in

5,17 % der Fälle Virus vorhanden, der Nachweis im Kot jedoch nicht gelang, kam Bielang zu negativen Ergebnissen.

Arbeiten über das zeitliche Erscheinen neutralisierender Antikörper bei Maul-und-Klauenseuche-kranken Schweinen sind uns nicht bekannt geworden.

Bezüglich weiterer Literaturangaben zur Pathogenese und Dauerausscheidung des Maul-und-Klauenseuche-Virus bei anderen Tierarten wird auf bekannte Übersichtsartikel (13, 26, 29, 31) verwiesen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, unter Anwendung moderner, empfindlicher Methoden die Dauer der Persistenz und der Ausscheidung von infektiösem Maul-und-Klauenseuche-Virus bei rekonvaleszenten Schweinen erneut zu prüfen. Unter anderem sollten diejenigen Organe ermittelt werden, in denen nach der Generalisation eine Virusvermehrung erfolgt und die analog den von Mayr und Wittmann bei Hühnerpocken erhobenen Befunden als „sekundär affine“ Organe bezeichnet werden könnten. Nicht zuletzt ließen auch die epidemiologischen Verhältnisse im letzten Maul-und-Klauenseuche-Seuchengang in der Deutschen Bundesrepublik, in dem Schweine eine wichtige Rolle spielten, eine nochmalige Untersuchung der Ausscheidung und eventuellen Dauerausscheidung des Maul-und-Klauenseuche-Virus bei dieser Tierart geboten erscheinen. Weiterhin sollte festgestellt werden, wann bei durchseuchenden Schweinen neutralisierende Antikörper im Serum erscheinen und ob zwischen ihrem Auftreten und dem Verschwinden des Virus aus den Organen sowie aus den Sekreten und Exkreten zeitliche Beziehungen bestehen.

II. Materialien und Methoden

Virus: Sämtliche Versuche wurden mit dem Maul-und-Klauenseuche-Virusstamm O₂ Brescia ausgeführt, der für Schweine hochgradig pathogen ist, daß die Kontaktinfektion hundertprozentig angeht. Mit diesem Stamm infizierte Absatzferkel sterben häufig. Etwas ältere Tiere erkranken meist schwer, jedoch in der Regel nicht tödlich.

Versuchstiere: Bei unseren Versuchsschweinen handelte es sich um Kontrolltiere aus Vakzinierungsversuchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 25—30 Kilogramm zu Versuchsbeginn.

Art der Infektion: Die zu untersuchenden Schweine wurden auf natürliche Weise durch Ferkel angesteckt, zu deren künstlicher Infektion Virus der 3. und 4. Ferkelpassage diente. Mit Ausnahme von Schwein 182, das künstlich an der Rüsselscheibe infiziert wurde und bereits am 1. Tag p. i. typisch erkrankte, benutzten wir für die vorliegenden Versuche ausschließlich durch Kontakt infizierte Tiere, bei denen der Beginn der Erkrankung (2.—5. Tag nach Exposition) genau festgestellt wurde.

Untersuchungsmaterialien. Die Schweine wurden im Sektionsraum mit Chloroform narkotisiert und durch Halsstich entblutet. Der Tierkörper wurde sorgfältig abgeflammt, eröffnet und die gewünschten Organe unter sterilen Kautelen entnommen, wobei wir darauf achteten, daß möglichst kein Virus von einem Organ auf das andere übertragen wurde. Die Gewebe wurden in sterilen Petrischalen aufgenommen, blieben bis zur Beendigung der Sektion (Dauer etwa 1½ Stunden) bei Zimmertemperatur liegen und wurden dann im Tiefkühlraum (—20° C) eingefroren.

Blut der Schweine 213, 214, 215 und 217 erhielten wir teils aus der Arteria coccygica durch Kürzen des Schwanzes, teils durch Herzpunktion in Äthernarkose. Wir brachten es sofort nach der Entnahme in den Kühlschrank (4°C) und zentrifugierten es etwa 1 Stunde später 30 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen pro Minute in einer Stockzentrifuge. Das Serum wurde im Tiefkühlraum eingefroren.

Nasensekret spülten wir mit je 5 ml m/15 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,8, aus beiden Nasenhöhlen mittels eines sterilen, sehr dünnen Gummischlauches, der durch eine Kanüle mit einer 10 ml Fortunaspritze verbunden war. Den Schlauch führten wir in die Nasenlöcher ein, welche wir daraufhin mit trocken sterilisierter Watte verschlossen. Nach mehrmaligem Einspritzen und Zurücksaugen des Phosphatpuffers färbte sich jener milchig trüb und enthielt häufig weißliche Schleimflocken. Die Spülung bis zur milchigen Trübung sahen wir bei jeder Entnahme als genügend an.

Zur Gewinnung des Speichels wischten wir die Zunge und die Gegend um das Frenulum linguae, wo er in größerer Menge zusammenzulaufen pflegte, mit trocken sterilisierten Wattetupfern ab. Die vollgesogenen Tupfer verbrachten wir in sterile Petrischalen, die mit je 2 ml phosphatgepufferter (m/15) NaCl-Lösung, pH 7,8, beschickt waren. Die Tupfer drückten wir mit einer Pipette in der Petrischale aus und erhielten so ein nicht immer gleich stark konzentriertes Gemisch von Speichel und Pufferlösung.

Harn wurde beim Absetzen in sterilen Bechergläsern, Kot in sterilen Petrischalen aufgefangen, wobei wir darauf achteten, nicht das unmittelbare Anfangsprodukt zu erhalten. Nasensekret und Harn wurden sofort nach der Entnahme in ein Eisbad gestellt, Speichel und Kot verblieben bis zur weiteren Verarbeitung im Kühlschrank.

Aufbereitung der Untersuchungsmaterialien: Aus den gefrorenen Organen entnahmen wir an verschiedenen Stellen kleine Würfel; von allen Lymphknoten wurden kleine Stückchen abgeschnitten, da Wittmann (33) festgestellt hat, daß die Virusverteilung in einzelnen Organen eine recht unterschiedliche ist. Von jedem Organ wurden auf solche Weise 10 Gramm abgewogen. Erreichten wir dieses Gewicht nicht, so setzten wir bei der späteren Aufarbeitung entsprechend weniger Pufferlösung bzw. Chloroform zu. Bis zur weiteren Verwendung hielten wir das abgewogene Gewebsmaterial in der Gefrierzelle des Kühlschranks.

Alle Proben wurden 1:5 mit m/30 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,8, in gekühlten Mörsern mit sterilem Sand angerieben. Der Puffer wurde gleich zu Beginn der Verreibung teilweise zugesetzt, um eventuell während des Auftauens auftretende saure Komponenten zu neutralisieren und einer Virusinaktivierung auf diesem Wege vorzubeugen. Danach setzten wir Chloroform in gleicher Menge wie Puffer zu und schüttelten dieses Gemisch 1 Stunde im Kühlraum bei $+4^{\circ}\text{C}$. Bei Rücken- und Bauchspeck mißlang eine homogene Verreibung. Wir erreichten lediglich eine Auswaschung der Proben.

Bei diesem Reinigungsverfahren, das keinerlei Virusverluste mit sich bringt, hielten wir uns an die von Pyl (16) gegebenen Vorschriften. Die chloroformgereinigten Extrakte wurden erst am folgenden Tag — die Gemische verblieben solange im Kühlschrank — durch 2maliges, 10 Minuten langes Ab-

zentrifugieren in einer Stockzentrifuge bei 3000 Umdrehungen pro Minute gewonnen. Das 2malige Zentrifugieren erwies sich als notwendig, um das noch verbliebene Chloroform restlos auszuschleudern, da zurückbleibendes Chloroform interkurrente Ausfälle bei Säuglingsmäusen verursacht hatte. Um jene völlig auszuschalten, schüttelten wir unklare Extrakte — es handelte sich vorwiegend um solche des Thymus, Pankreas, Zentralnervensystems, der Milz und Leber, bisweilen auch der Lunge, Niere und der Lymphknoten — nochmals mit der halben Menge Chloroform aus. Die so gewonnenen, sehr klaren Extrakte wurden von Säuglingsmäusen reaktionslos vertragen.

Die chloroformgereinigten Extrakte schleuderten wir 90 Minuten bei 30 000 Umdrehungen pro Minute in einer präparativen Ultrazentrifuge (Spinco, Modell L) bei 4° C aus. Schäfer (19) hat die Ultrazentrifuge in einer ähnlichen Arbeit mit Meerschweinchenmaterial erfolgreich zur Virusanreicherung benutzt. Der Niederschlag wurde im Überstand so aufgenommen, daß das Konzentrat $\frac{1}{20}$ der Menge des Ausgangsextraktes ausmachte. Ehe die Konzentrate unverdünnt an je 4 Säuglingsmäusen (Dosierung: 0,1 ml intraperitoneal je Maus) verimpft werden konnten, war eine Homogenisierung der zähen Bodensätze in gekühlten Mörsern erforderlich.

Zu je 1 ml der Nasensekret-, Speichel- und Harnproben pipettierten wir 0,1 ml einer Antibiotikallösung (2000 I.E. Penicillin, 50 mg Streptomycin pro ml). Auf den Blutagarplatten, mit welchen wir die bakteriologischen Prüfungen der Proben vornahmen, trat dennoch ein geringes Keimwachstum auf. Da sich aber bei den Säuglingsmäusen keinerlei unspezifische Todesfälle ereigneten, dürfte es sich hier um apathogene Keime gehandelt haben. Wir machten weiterhin die Beobachtung, daß bei der Verwendung von m/90 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,5, als Lösungsmittel der Antibiotika, das pH der Lösung sich auf 6,6 einstellte. Nach der Antibiotikazugabe vollzog sich auch in den Proben eine merkliche pH-Verschiebung. Die Ergebnisse des ersten Versuchs wurden dadurch kaum merklich beeinflusst, wie ein Vergleich mit den Versuchen II und III zeigt, in denen wir die Antibiotika in einer m/10 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,8, aufgenommen hatten. Wir erhielten daraufhin ein End-pH der Lösung von 7,4—7,5.

Aus dem Kot wogen wir, unabhängig von dessen Feuchtigkeitsgrad, 1 Gramm ab und rieben dies 1 : 5 mit m/15 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,8, im Mörser mit Sand an. Es folgte eine Zentrifugation für 1 Minute bei 3000 Umdrehungen pro Minute in einer Stockzentrifuge. 1 ml des Überstandes versetzten wir mit 0,2 ml der obigen Antibiotikallösung. Dadurch vermochten wir jedoch die interkurrenten Todesfälle, die meist vor der 20. Stunde p. i. bei Säuglingsmäusen auftraten, an Zahl nur wenig zu verringern. Wir vermuten, daß sie durch toxische Bestandteile des Kotes verursacht wurden.

Im 3. Versuch machte die voluminöse Beschaffenheit des Kotes durch die Grasfütterung die Herstellung einer 10proz. Suspension erforderlich.

Nach dem Antibiotikazusatz verblieben alle Proben $\frac{1}{2}$ Stunde im Eisbad und wurden dann auf 8 infantile Mäuse in Dosen von 0,1 ml intraperitoneal je Maus verimpft.

Neutralisationsversuche: Für die Neutralisationsteste inaktivierten wir die Sera 1 Stunde lang im Wasserbad bei 56° C und unterwarfen sie,

zur Einsparung von Versuchstieren, zunächst einer Vorprüfung, wobei wir 0,6 ml unverdünntes Serum mit 0,6 ml einer O₂-Standardverdünnung 1 : 5000 (635 infektiöse Einheiten in 0,1 ml) gründlich mischten. Die Gemische wurden 30 Minuten bei Zimmertemperatur gehalten und anschließend aus dem Eisbad verimpft. Jedes Gemisch wurde 8 saugenden Mäusen in Dosen von 0,1 ml intraperitoneal injiziert. Nach dem Zahlenverhältnis der gestorbenen und überlebenden Mäuse bemaßen wir den Verdünnungsbereich der Sera bei der Serumtitration, die stets in gleicher Weise mit fallenden Serumverdünnungen bei gleichbleibender Virusmenge durchgeführt wurde.

Virustitration: Virustitrationen führten wir bei der vergleichenden Prüfung der chloroformgereinigten und konzentrierten Extrakte sowie bei der Testung des O₂-Standardvirus der Vor- und Hauptprüfung der Neutralisationsteste aus. Die Verdünnungen erfolgten in Potenzen von 10, wobei von Verdünnungsstufe zu Verdünnungsstufe die Pipetten gewechselt wurden, wie dies auch bei den Serumtitrationen in Neutralisationstesten stets geschah. Wir verdünnten die Sera der Hauptprüfung in Potenzen von 5. Die LD₅₀ (mittlere letale Dosis) bei den Virustitrationen und die ND₅₀ (mittlere neutralisierende Dosis) bei den Neutralisationstesten, berechneten wir nach der Methode von Reed und Muench (17).

Bakteriologische Prüfungen und Subpassagen: Bei den Organversuchen erübrigte sich eine bakteriologische Prüfung, da möglicherweise vorhandene Keime durch die Chloroformreinigung beseitigt wurden. Im 1. und 2. Versuch zur Virausscheidung dienten Blutagarplatten zur Kontrolle bakterieller Verunreinigungen. Diese Sicherung glaubten wir im 3. Versuch aufgeben zu dürfen, da sich in den ersten beiden Versuchen ein recht einheitliches Bild vom Keimvorkommen ergeben hatte und fragliche Todesfälle stets durch Subpassagen aufgeklärt wurden.

Zu diesem Zwecke verrieben wir Herz- und Skelettmuskulatur der betreffenden Jungmäuse 1 : 20 mit m/90 phosphatgepufferter NaCl-Lösung, pH 7,5, im Mörser mit Sand, zentrifugierten diese Verreibung 1 Minute bei 3000 Umdrehungen pro Minute und filtrierten die Extrakte durch Berkefeldkerzen. Wir sahen die Subpassagen als positiv an, wenn die infantilen Mäuse (4 Tiere je Material, Dosis: 0,1 ml intraperitoneal) nach der üblichen Inkubationsfrist unter typischen Erscheinungen erkrankten und starben.

pH-Messungen: In den Organversuchen wurde eine Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nicht vorgenommen, da nach Wittmann (33) ein merklicher Titerverlust im Organmaterial von Schweinen, das bei Zimmertemperatur gelagert wurde, erst vom 4. Tag der Lagerung an eintritt und bis zu diesem Zeitpunkt wesentliche pH-Schwankungen nicht beobachtet werden konnten. Die pH-Messungen im 1. und 2. Versuch zur Virausscheidung wurden mit Merckschem Indikatorpapier, die des 3. Versuchs mit einem pH-Meßgerät der Firma Metrohm, Herisau, Schweiz, vorgenommen. In Vergleichsmessungen erhielten wir mit ersterem angenäherte, unseren Zwecken vollkommen genügende Werte.

Weitere technische Einzelheiten werden im Texte vermerkt.

III. Ergebnisse

Virusnachweis in Organen

In dem in Tab. 1 verzeichneten Versuch wurde Organmaterial von 9 zu verschiedenen Zeiten nach der Erkrankung geschlachteten Schweinen nach der oben angegebenen Methode auf Infektiosität geprüft.

Zur Untersuchung kamen: Ein Gemisch verschiedener Lymphknoten (Lnn. mandibularis, parotidicus, retropharyngeus lat., Teile der Tonsilla palatina, Lnn. cervicalis superficialis, axillaris primae costae, mediastinales, bronchiales, portarum, mesenteriales cran. et caud., renalis, ilici med. und lat., popliteus, subilicus, inguinalis superficialis), Thymus, Milz, rotes Knochenmark (gewonnen aus den Markhöhlen und der Spongiosa der Femuren und Humeri), Lunge, Leber, Nieren, Ovarien oder Testes, Nebennieren, Pankreas, Hypophyse, Darm (Dünndarm und Dickdarm in Leitungswasser gewaschen), Herz, Gefäße (Aorta und Vena cava), Zentralnervensystem (Gehirn, Teile des Hals-, Brust- und Lendenmarks), Muskulatur (Teile der Zungen- und Kehlkopfmuskulatur und des Diaphragmas, der Mm. masseter, triceps brachii, quadriceps, biceps femoris, semimembranaceus, semitendineus, longissimus dorsi und der Nackenmuskulatur), Bauchspeck, Rückenspeck (soweit genügend Fettdepots vorhanden waren), die kutane Schleimhaut (Nasenschleimhaut, Zungen- und Backenschleimhaut und Teile der Rüsselscheibe) sowie die unbehaarte Haut der Klauen.

Tabelle 1. Versuch zum Nachweis von infektiösem Virus in Organmaterial von infizierten Schweinen zu verschiedenen Zeiten nach der Erkrankung

Schwein Nr.	Der Kontaktin- fektion ausge- setzt am	Erkrankt am	Tötung		Virusnachweis	
			Datum	Tag nach der Erkrankung	positiv	negativ
190	28. 5. 1958	31. 5. 1958	2. 6.	2.	Kutane Schleim- haut, Rücken- speck, Klauen- material	übrige Organe
198	28. 5. 1958	30. 5. 1958	3. 6.	4.	Kutane Schleim- haut	übrige Organe
193	28. 5. 1958	31. 5. 1958	6. 6.	6.		alle Organe
207	28. 5. 1958	1. 6. 1958	9. 6.	8.		alle Organe
200	28. 5. 1958	31. 5. 1958	10. 6.	10.		alle Organe
197	28. 5. 1958	31. 5. 1958	13. 6.	12.		alle Organe
4738	17. 4. 1958	22. 4. 1958	7. 5.	15.		alle Organe
174	17. 4. 1958	21. 4. 1958	8. 5.	17.		alle Organe
179	17. 4. 1958	20. 4. 1958	9. 5.	19.		alle Organe

In keinem Fall konnten wir an der Skelett- und Herzmuskulatur irgendwelche makroskopischen Veränderungen erkennen. Infektiöses Virus ermittelten wir nur in der kutanen Schleimhaut, dem Klauenmaterial und Rückenspeck des am 2. Tag nach der Erkrankung geschlachteten Schweines Nr. 190 sowie in der kutanen Schleimhaut des am 4. Tag nach der Erkrankung ge-

töteten Tieres Nr. 198. Bei allen zu einem späteren Zeitpunkt geschlachteten Schweinen fehlte infektionstüchtiges Virus in den Organen.

Tabelle 2. Anreicherung des durch Chloroform gereinigten Virus durch Ultrazentrifugation

Titriertes Material	— log LD ₅₀
Ausgangsmaterial*	1,64
Konzentrat	2,49

* log kutane Schleimhaut des am 3. Krankheitstag getöteten Schweines Nr. 190, extrahiert mit 40 ml m/30 phosphatgepufferten NaCl, pH 7,8 und 40 ml Chloroform

Um die tatsächlich erzielte Anreicherung festzustellen, titrierten wir vergleichend den chloroformgereinigten Extrakt der kutanen Schleimhaut von Schwein 190 und das durch Ultrazentrifugation gewonnene Konzentrat dieses Extraktes. Der Infektiositätstiter des auf $\frac{1}{20}$ des Ausgangsvolumens eingeeengten Extraktes war etwa 8mal höher als der des Ausgangsmaterials (s. Tab. 2). Der eingetretene Aktivitätsverlust beruhte vermutlich auf der Aggregation von Virusteilchen durch die hochtourige Zentrifugation.

Virusnachweis im Blutserum

Während die Blutkörperchen von Meerschweinchen in den Versuchen von Schäfer (19) auf der Höhe der Erkrankung nur für kurze Zeit geringe Virusmengen enthielten, fand sich die Hauptmasse des Virus im Blutplasma. Wir beschränkten uns aus diesem Grund auf die Untersuchung des Serums.

Die Serumproben von 4 Schweinen, denen am Tag der Erkrankung und an den 4 darauffolgenden Tagen täglich Blut entnommen wurde, verimpften wir unverdünnt in Dosen von 0,1 ml intraperitoneal an je 8 infantile Mäuse. Der Virusnachweis gelang nur am Erkrankungstag sowie am 1. Tag nach der Erkrankung, später nicht mehr (s. Tab. 3). Diese Beobachtungen decken sich mit jenen von von Seigneux, Waldmann und Nagel.

Tabelle 3. Virusnachweis im Blutserum

Schwein Nr.	Der Kontakt- infektion ausgesetzt am	Erkrankt am	Infektiosität des Serums				
			Tag nach der Erkrankung				
			0	1	2	3	4
213	11. 7. 1958	14. 7. 1958	+	+	—	—	—
214	11. 7. 1958	16. 7. 1958	+	+	—	—	—
215	11. 7. 1958	16. 7. 1958	+	+	—	—	—
217	11- 7. 1958	16. 7. 1958	+	+	—	—	—

Ausscheidung von Virus im Nasensekret, Speichel Harn und Kot

Die Ausscheidung des Virus wurde an 3 Gruppen von je 5 bzw. 4 Schweinen untersucht, die sich durch Kontakt mit Maul-und-Klauenseuche-kranken Schweinen infiziert hatten. Die Tiere wurden vom Tag der ersten Krankheits-

Tabelle 4. Virusgehalt des Nasensekrets, Speichels, Urins und Kotes *

Versuch Nr.	Schwein Nr.	Nasensekret										Speichel										Tag der Erkrankung										Urin										Kot									
		0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7										
1	182/I	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	75/I	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	77/I	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	146/I	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	137/I	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2	174/II		+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	179/II				—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	4723/II		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	4738/II		+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	228/III	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	232/III	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	227/III	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	230/III	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

* Untersucht wurde am Tag der Erkrankung (0) und am 1.—7. Tag, nach der Erkrankung. Leere Felder bedeuten, daß eine Untersuchung nicht stattfand, oder das Ergebnis nicht auswertbar war.

anzeichen bis zum 7. Tag nach der Erkrankung beobachtet. Die nach dem angegebenen Verfahren gewonnenen Materialien verimpften wir an je 8 Säuglingsmäuse.

Während das pH des Nasensekrets (7,5—7,9), Speichels (8,0—8,3) und Kotes (7,6—8,1; gemessen wurde das pH des 20proz. Extraktes) in dem für das Virus optimalen Bereich lag, war der Harn in den ersten beiden Versuchen meist leicht sauer. Wir fanden oftmals pH-Werte unter 5,4, selten solche über 6. Es bestanden offenbar individuelle Unterschiede bezüglich der Reaktion des Harns. So zeigte Schwein 75 stets Werte über 6, Schwein 146 dagegen beständig solche unter 5,4. Wir prüften nur Harnproben mit einem pH über 6,0 auf Infektiosität, da in Proben mit niedrigerem pH infektiöses Virus nicht zu erwarten war. In einem 3. Versuch sollte durch geeignete Fütterung eine neutrale oder schwach alkalische Reaktion des Harnes erzielt werden.

Nach Trautmann und Scheunert (20) werden der Schwefel und Phosphor aus den Proteinen eiweißreicher, basenarmer Futtermittel zu Säuren oxydiert, zu deren Neutralisation keine entsprechenden Basen-

mengen zur Verfügung stehen. Das Ergebnis ist ein saurer Harn. Pflanzliche Kost hingegen enthält reichlich Alkalien und in der Hauptsache Kohlenhydrate, bei deren Verbrennung Alkalikarbonate entstehen, die basisch reagieren und entsprechend die Wasserstoffionenkonzentration des Harns bestimmen. Durch eine geeignete Fütterung soll sich beliebig saurer oder basischer Harn erzeugen lassen.

Das Futter der Schweine in den ersten beiden Versuchen war folgender Zusammensetzung: 20 % Mais, 17 % Hafer, 15 % Gerste, 14 % Weizenfuttermehl, 10 % Weizen, 7 % Dorschmehl, 7 % Fischmehl, 5 % Sojaschrot, 3 % Molkenpulver, 2 % DLG-Mineralstoffmischung. Analyse: 23,4 % Rohprotein, 3,6 % Fett, 3,5 % Rohfaser, 7,4 % Asche (Legemehl S der Firma Buck & Co., Stuttgart-Möhringen).

Wir versuchten nun durch ausschließliche Fütterung von kurzem Weidegras und geweichten Zuckerrübenschnitzeln — die Tiere hatten beständig Gelegenheit zur Futteraufnahme — den Harn der Schweine im 3. Versuch zu alkalisieren. Dies gelang jedoch nicht im gewünschten Maße. Das pH des Harns bewegte sich mit wenigen Ausnahmen zwischen 6,0 und 6,6, was unseren Erwartungen nicht voll entsprach. Wir stellten auch nur bei dem am schwersten erkrankten Tier dieser Gruppe am Erkrankungstag und besonders am 1. Tag nach der Erkrankung Virus im Harn fest.

Tab. 4 zeigt, daß im Nasensekret und Speichel regelmäßig am Erkrankungstag, 1. und 2. Tag nach der Erkrankung, Virus ausgeschieden wurde. Während am Erkrankungstag und 1. Tag nach der Erkrankung fast durchweg alle 8 Testmäuse starben, ging die Zahl der Todesfälle am 2. Tag nach der Erkrankung zurück und war am 3. und 4. Tag nur noch gering.

Im Urin und Kot dürfte der Höhepunkt der Ausscheidung um den 1. Tag nach der Erkrankung liegen. Eine massive Ausscheidung war nur bei Schwein 228 im Urin und Schwein 182 im Kot feststellbar. Beide Tiere waren schwer erkrankt und wiesen ein relativ geringes Körpergewicht auf. In den übrigen Fällen starben die Säuglingsmäuse nur vereinzelt. Wir schließen daraus auf eine nur geringe Virusausscheidung, was die negativen Ergebnisse früherer Autoren mit Schweinekot erklären mag.

Der Virusnachweis im Kot und Urin, mit Ausnahme des am 1. Tag nach der Erkrankung entnommenen Harnes des Schweines Nr. 228, der bei allen 8 infantilen Mäusen eine spezifische kardiale Dispnoe erzeugte, wurde durch Subpassagen gesichert. Dasselbe gilt für die am 2.—4. Tag gewonnenen, nur schwach infektiösen Nasensekret und Speichelproben.

Die freien Felder in der Tab. 4 bedeuten, daß entweder, wie beim Harn, infolge sauren pH 's keine Untersuchungen vorgenommen wurden, oder, wie beim Kot, die Ergebnisse nicht auswertbar waren (interkurrente Todesfälle bei den Versuchsmäusen).

Erscheinen neutralisierender Antikörper im Serum

Skinner, Henderson und Brooksby (24) haben in vergleichenden Neutralisationsversuchen mit Rekonvaleszentenseren von Rindern an Säuglingsmäusen höhere Serumtiter erzielt als in Testen auf der Rinderzunge, und Schneider (22) gibt dem Neutralisationstest an Säuglingsmäusen den Vorzug gegenüber dem Test im Hühnerembryo. Wir bedienten uns daher zum

Nachweis neutralisierender Antikörper der von Skinner (23) angegebenen Methode. Aus der Beziehung der gestorbenen zu den überlebenden infantilen Mäusen ermittelten wir nach Reed und Muench (17) die 50 % der Testmäuse schützenden Serumdosis (ND_{50}) und drückten sie bei der graphischen Darstellung (Abb. 1) in Form der negativen dekadischen Logarithmen aus.

Aus Tab. 5 ist ersichtlich, daß sich die am Tag der Erkrankung und am 1. Tag nach Erkrankung entnommenen Sera wie die vor der Kontaktinfektion gewonnenen Normalsera (N) verhielten, also frei von neutralisierenden Antikörpern waren. Die letzteren erschienen in geringer Menge am 2. Tag nach

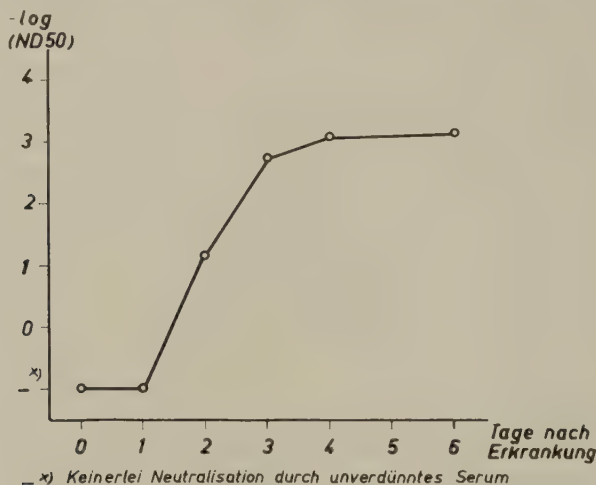


Abb. 1. Erscheinen neutralisierender Antikörper nach der Kontaktinfektion

der Erkrankung. Eigenartig ist das bei der Testung der Sera der Schweine Nr. 214 und 217 beobachtete Zonenphänomen, für das wir eine überzeugende Erklärung nicht haben. Die Antikörperkurve (s. Abb. 1) stieg bis zum 4. Tag steil an und verlief von da ab ziemlich horizontal. Da uns nur der Zeitpunkt des Erscheinens der Antikörper zur Erklärung unserer Versuchsergebnisse interessierte, sahen wir davon ab, den Kurvenverlauf weiter zu verfolgen.

IV. Diskussion

Unsere anfängliche Vermutung, daß Schweine gegenüber dem Maul-und-Klauenseuche-Virus relativ schwach Antikörper bilden und das Virus dadurch die Möglichkeit haben könnte, für längere Zeit im Körper zu persistieren und ausgeschieden zu werden, hat sich nicht bestätigen lassen.

Neutralisierende Antikörper erschienen erstmals am 2. Tag nach der Erkrankung, mehrten sich sprunghaft bis zum 4. Tag und dann viel langsamer bis zum 6. Tag nach der Erkrankung. Das schnelle Auftreten eines beträchtlichen Antikörperspiegels im Blut vermag das rasche Verschwinden von infektionstüchtigem Virus aus den Organen und Ausscheidungen hinreichend zu erklären.

Der Nachweis des Virus im Urin glückte in unseren Versuchen nur bei 3 von 13 Tieren. Wir führten dies auf die schwach saure Reaktion des Harnes

Tabelle 5. Nachweis neutralisierender Antikörper im Serum Maul-und-Klauenseuche-kranker Schweine

Schwein Nr.	Tag nach der Er- krankung	Serumverdünnungen im Neutralisationstest						— log (ND ₅₀) Tage nach der Erkrankung			
		5-0	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	2	3	4	6
213	N*	8/8**									
	0	8/8									
	1	8/8									
	2	2/8	4/8	4/8	8/8			0,91			
	3			0/8	1/8	7/8	8/8		2,45		
	4				0/8	2/8	8/8			3,00	
	6		1/8	0/8	0/8	0/8	8/8				3,15
214	N	8/8									
	0	8/8									
	1	7/8	8/8								
	2	1/8	3/8	1/8	4/8	8/8		1,75			
	3			0/8	1/8	1/8	8/8		3,08		
	4		0/8	2/8	0/8	0/8	8/8			3,08	
	6		0/8	0/8	2/8	0/8	8/8				3,08
215	N	8/8									
	0	8/8									
	1	8/8									
	2	2/8	3/8	4/8	8/8			0,98			
	3		1/8	0/8	1/8	1/8	8/8		3,00		
	4				0/8	0/8	8/8			3,15	
	6				0/8	0/8	8/8				3,15
217	N	8/8									
	0	8/8									
	1	8/8									
	2	5/8	1/8	7/8				0,77			
	3			0/8	1/8	8/8			2,38		
	4			0/8	1/8	1/8	8/8			3,08	
	6				0/8	1/8	8/8				3,08
Durchschnittswerte der — log (ND ₅₀)								1,11	2,73	3,08	3,11

* N (Normalserum): Vor der Kontaktinfektion entnommene Sera

** Sämtliche von 8 injizierten Säuglingsmäusen erlagen der Infektion

zurück, die eine rasche Inaktivierung des gegen pH-Schwankungen sehr empfindlichen Maul-und-Klauenseuche-Virus verursacht haben dürfte, so daß uns vermutlich nur Fälle sehr massiver Ausscheidung offenbar wurden. Wir glauben, daß bei einer sehr basenreichen, eiweißarmen Fütterung sich eine konstantere Virusausscheidung im Harn nachweisen lassen würde.

Im Kot muß mit einer, wenn auch geringeren Ausscheidung als im Nasensekret und Speichel an den ersten 3 Krankheitstagen gerechnet werden. Da der Virusnachweis durch interkurrente Ausfälle an Säuglingsmäusen stark erschwert wurde, ist das Bild noch lückenhaft.

Wir fanden in unseren Experimenten keinen Anhaltspunkt für eine sekundäre Virusvermehrung in anderen Gewebsarten als jenen der Prädispositionsstellen. Die Möglichkeit ist jedoch nicht von der Hand zu weisen, daß der in unseren Versuchen benutzte O₂-Stamm bei seiner Vermehrung in den „primär affinen“ Organen der Versuchsschweine nicht jene Schwelle erreichte, die für

eine Infektion der „sekundär affinen“ Organe, beispielsweise der Skelett- und Herzmuskulatur, erforderlich ist. Wahrscheinlicher ist, daß dieser O₂-Stamm keine Affinität für Muskelgewebe besitzt, wie sie bei anderen Maul- und Klauenseuche-Virusstämmen mitunter zu beobachten ist. Auch kann das rasche Auftreten der Antikörper zur Verhinderung der sekundären Virusvermehrung beigetragen haben.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch einen zeitweiligen Niederbruch des Abwehrmechanismus — dies dürfte in den Versuchen von Waldmann, Trautwein und Pyl bis zu einem gewissen Grade der Fall gewesen sein — ein längerer Verbleib des Maul- und Klauenseuche-Virus im Körper ermöglicht wird. Dafür spricht auch die bei verschiedenen Viruskrankheiten (Rinderpest, Schweinepest, lymphozytäre Choriomeningitis) gemachte Beobachtung, daß durchseuchte Tiere um so länger Virus ausscheiden, je schwerer sie erkrankt waren. Es ist allgemein bekannt, daß die Antikörperbildung bei einem durch Krankheit geschädigten Tier geringer ist als bei einem gesunden.

Wir sind geneigt, auf Grund unserer Versuchsergebnisse anzunehmen, daß Schweine hinsichtlich der Pathogenese der Maul- und Klauenseuche und des Immunitätsmechanismus keine Sonderstellung einnehmen und als Dauerausscheider nicht mehr in Betracht kommen als andere natürlich empfängliche Tierarten.

V. Zusammenfassung

Organextrakte von 9, nach Kontaktinfektion an Maul- und Klauenseuche erkrankten, zu verschiedenen Zeiten nach der Erkrankung geschlachteten Schweinen wurden nach Chloroformreinigung und Ultrazentrifugation zur Anreicherung eventuell vorhandenen Virus an Säuglingsmäusen auf Infektiosität geprüft.

Der Virusnachweis gelang in der kutanen Schleimhaut der Maul- und Nasenhöhle sowie der Rüsselscheibe am 3. und 5., im Rückenspeck und in der unbehaarten Haut des Klauenspaltes und Klauensaumes dagegen nur am 3. Krankheitstag, am 5. Tag und später nicht mehr.

Im Blutserum war das Virus nur bis zum 2. Krankheitstag nachweisbar.

Nasensekret und Speichel von 13 Schweinen enthielten an den ersten 3 Krankheitstagen regelmäßig, am 4. und 5. Tag unregelmäßig und in geringerer Menge Virus.

Im Urin konnte das Virus nur bei 3 von 13 Schweinen festgestellt werden, und zwar bei 1 Tier am 1. und 2., beim 2. Schwein nur am 2. und im 3. Fall nur am 5. Tag. Die unterschiedlichen Ergebnisse werden auf das leicht saure p_H des Harns zurückgeführt.

Mit einer geringen Virusausscheidung in den Fäzes von Schweinen muß an den ersten 3 Krankheitstagen gerechnet werden.

Neutralisierende Antikörper waren im Blutserum erstmals am 3. Krankheitstag feststellbar. Der Titer stieg bis zum 5. Tag rasch, danach langsamer an.

Die Bedeutung der Antikörperbildung für die Dauer des Virusverbleibs im Körper und der Virusausscheidung wird diskutiert.

Eine Dauerausscheidung von Maul- und Klauenseuche-Virus bei Schweinen ist nach den vorliegenden Befunden nicht zu erwarten.

VI. Schrifttum

1. Bär, Seuchenbericht des Kanton Zürich 1921, S. 44; zit. n. Brandt (3). — 2. Bie-
lang, O., Berl. tierärztl. Wschr. 1923, S. 210. — 3. Brandt, H., Zschr. Inf.-Krk. Haus-
tiere 1928, Bd. 33, S. 306. — 4. Englische Maul-und-Klauenseuche-Kom-
mission, IV. Progress Report, London 1931, Anhang I, Absatz 5, S. 115. — 5. Gallo-
way, I. A., zit. n. Möhlmann (13). — 6. Galloway, I. A., und Nicolau, S., Eng-
lische Maul-und-Klauenseuche-Kommission, III. Progress Report, London 1928, Anhang III.
— 7. Geiger, W., und Otte, B., Mh. Tierhk. 1958, Bd. 10, S. 35. — 8. Korn, G.,
Arch. exp. Veterinärmed. 1957, Bd. 11, S. 637. — 9. Korn, G., und Potel, K., Arch.
exp. Veterinärmed. 1954, Bd. 8, S. 1. — 10. Dies., Arch. exp. Veterinärmed. 1954, Bd. 8,
S. 606. — 11. Lebaillly, C. H., Comp. et rend. Acad. Sci. Paris 1925, Bd. 181, S. 383.
— 12. Mayr, A., und Wittmann, G., Mh. Tierhk. 1957, Bd. 9, S. 44. — 13. Möhl-
mann, H., Arch. exp. Veterinärmed. 1954, Bd. 8, S. 316. — 14. Nagel, H. C., Zbl.
Bakt. I. Orig. 1952/53, Bd. 159, S. 40. — 15. Olitsky, P. K., Traum und Schoe-
ning, H. W., Techn. Bull. 1928, Nr. 76, S. 98. — 16. Pyl, G., Arch. exp. Veterinärmed.
1953, Bd. 7, S. 238. — 17. Reed, L. J., und Muench, H., Am. J. Hyg. 1938, Bd. 27,
S. 493. — 18. Schang, P., Bull. Off. Internat. Epizoot. 1951, Bd. 35, S. 672; zit. n.
Möhlmann (13). — 19. Schäfer, W., Vet. Med. 1946, Bd. 1, S. 6. — 20. Scheunert-
Trautmann, Lehrbuch der Veterinärphysiologie, 4. Auflage, Parey, Berlin 1957. —
21. von Seigneux, K., Berl. tierärztl. Wschr. 1922, S. 16. — 22. Schneider, B.,
Mh. Tierhk. 1953, Bd. 5, S. 333. — 23. Skinner, H. H., Proc. Roy. Soc. Med. 1951,
Bd. 44, S. 1041. — 24. Skinner, H. H., Henderson, W. M., und Brooksby,
J. B., Nature 1952, Bd. 169, S. 794. — 25. Traub, E., Mündliche Mitteilung. — 26.
Trautwein, K., Ergeb. Hyg. 1929, Bd. 10, S. 561. — 27. Trautwein, K., Tho-
mashoff, E., und Höve, K. R., Arch. wiss. prakt. Tierhk. 1928, Bd. 58, S. 138. —
28. Waldmann, O., und Pape, J., Berl. tierärztl. Wschr. 1920, S. 519. — 29. Wald-
mann, O., und Trautwein, K., Maul- und Klauenseuche. In Kolle, Kraus, Uhlen-
huth, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, Fischer, Jena 1929, Bd. 9, S. 221. —
30. Waldmann, O., Trautwein, K., und Pyl, G., Zbl. Bakt. I. Orig. 1931, Bd. 121,
S. 19. — 31. Waldmann, O., und Nagel, H. C., Die Maul- und Klauenseuche. In
Gildemeister-Haagen-Waldmann, Handbuch der Viruskrankheiten, Fischer, Jena 1939,
Bd. 1, S. 385. — 32. Waldmann, O., Nagel, H. C., und Zimmermann, Th.,
Zbl. Bakt. I. Orig. 1955, Bd. 163, S. 230. — 33. Wittmann, G., Mh. Tierhk. 1957,
Bd. 9, S. 215.

Anschr. d. Verf.: (14 b) Tübingen, Bundesforschungsanstalt f. Viruskrankheiten d. Tiere, Waldhäuser Höhe

Am Schlusse meiner Arbeit erlaube ich mir, dem Präsidenten der Bundes-
forschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Tübingen, Herrn Professor
Dr. E. Traub, für die gütige Überlassung des Themas und die großzügige
ideelle wie materielle Unterstützung ergebenst zu danken.

Gleichzeitig ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Dr. W. Uhlmann für die An-
leitung zu virusspezifischen Arbeiten und seine unermüdliche Beratung auf-
richtigen Dank zu sagen.

Lebenslauf

Ich wurde am 24. Juli 1932 zu Gunzenhausen im Mittelfränkischen meinen Eltern Georg und Frieda Meier (geb. Karg) geboren, besuchte die dortige Volksschule, später die Realschule und die Oberrealschulen Ansbach und Dinkelsbühl. In letzterer beschloß ich meine Schulzeit mit der Reifeprüfung im Juli 1952.

Vom Wintersemester 1952/53 bis zum Wintersemester 1956/57 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität zu München Tierheilkunde und beendete das Studium mit dem tierärztlichen Staatsexamen im Juli 1957. Nach der obligatorischen halbjährigen Praktikantenzeit arbeitete ich an der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen unter Leitung von Professor Dr. T r a u b an meiner Dissertation.